



TITLE:

Studies on Formation and Repair of C5-C5'-  
Linked Dihydrothymine Dimer as a  
Radiation-Induced DNA Damage Structure(  
Abstract\_要旨)

AUTHOR(S):

Ito, Takeo

---

CITATION:

Ito, Takeo. Studies on Formation and Repair of C5-C5'-Linked Dihydrothymine Dimer as a Radiation-Induced DNA Damage Structure. 京都大学, 2000, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2000-05-23

URL:

<https://doi.org/10.11501/3170038>

RIGHT:

氏 名	伊 藤 健 雄
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	工 博 第 1974 号
学位授与の日付	平成 12 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	工 学 研 究 科 物 質 エ ネ ル ギ ー 化 学 専 攻
学位論文題目	Studies on Formation and Repair of C5-C5'-Linked Dihydrothymine Dimer as a Radiation-Induced DNA Damage Structure 放射線による DNA 損傷構造としての C5-C5' 結合ジヒドロチミン二量体の生成と修復に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 本 清 一      教 授 竹 内 賢 一      教 授 森 島 績

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、電離放射線による DNA 塩基の還元損傷構造に関連した C5-C5' 結合ジヒドロチミン二量体の生成ならびに修復の反応性と構造の関係、および反応機構について研究した結果をまとめたものであり、序章、本文 5 章、および結論からなっている。

序章では、放射線および光による DNA 損傷の生成機構と生物に及ぼす影響、および酵素による修復機構の研究に関する歴史的背景を説明し、本論文の研究目的を示すとともに各章の概要をまとめている。

第 1 章では、放射線化学的手法で発生させた二酸化炭素ラジカルアニオンは、*N*-置換チミン誘導体を一電子還元して 5,6-ジヒドロチミンと C5-C5' 結合ジヒドロチミン二量体を生成するだけでなく、C6 位に求核付加して 5,6-ジヒドロチミン-6-カルボン酸を生成することを初めて見いだしている。また、5,6-ジヒドロチミン-6-カルボン酸の X 線結晶構造を明らかにし、5,6-ジヒドロオロチン酸の酵素酸化によるオロチン酸の立体選択的生成について重要な構造的知見を得ている。

第 2 章では、水和電子や二酸化炭素ラジカルアニオンによる *N*-置換チミン誘導体の一電子還元反応で生成する立体異性な C5-C5' 結合ジヒドロチミン二量体の X 線結晶構造を解析し、結晶中の二量体は一般に 2 つのジヒドロピリミジン環が重なり合った立体配座をとり、シス-シン-シクロブタン型ピリミジン光二量体構造と類似していることを明らかにしている。また、C5-C5' 結合ジヒドロチミン二量体が DNA 中に生成した場合、DNA 全体の歪みを引き起こす可能性を論じている。さらに、放射線還元反応の pH 依存性を調べ、C5-C5' 結合二量体は 5,6-ジヒドロチミン-5-イルラジカル中間体の再結合反応で生成する反応機構を示している。

第 3 章では、極性および非極性溶媒中における C5-C5' 結合ジヒドロチミン二量体の紫外線吸収スペクトルと蛍光スペクトルを測定し、光物理学特性と立体配座の関係を論じている。また、他の二量体とは異なり、1-メチルチミンのメソ構造二量体は長寿命・高量子収率でエキシマー発光を示すことを見いだしている。さらに、このメソ構造二量体の 2 つのジヒドロピリミジン環は基底状態および励起一重項状態で互いに重なり合った立体配座をとる事実を分光学的に明らかにし、分子内エキシマーの生成機構を論じている。

第 4 章では、放射線化学的あるいは光化学的に発生させたスルフェートラジカルアニオン、アジドラジカル、光励起アントラキノンスルホン酸などの酸化活性種による C5-C5' 結合ジヒドロチミン二量体の酸化開裂反応性について検討している。また、レーザーフラッシュフォトリシス法を用いて 5,6-ジヒドロチミン-5-イルラジカル中間体の過渡吸収スペクトルを直接観測することに成功し、その速度論的解析を通じて、二量体ラジカルカチオンの C5-C5' 結合開裂による 5,6-ジヒドロチミン-5-イルラジカルの生成を含むチミン単量体の再生反応機構を明らかにしている。

第 5 章では、光励起還元型フラビンや水和電子などの還元活性種による C5-C5' 結合ジヒドロチミン二量体の還元開裂反応を検討し、チミン単量体とともにジヒドロチミンが生成することを明らかにしている。また、還元開裂反応でも 5,6-ジヒドロチミン-5-イルラジカル中間体が生成することをレーザーフラッシュフォトリシスによって確認し、これらのラジカ

ルは不均化反応を経てチミン単量体を再生するとともに、一電子還元されて5,6-ジヒドロチミンの生成に至る反応機構を明らかにしている。さらに、溶液中で2つのジヒドロピリミジン環が重なり合った立体配座で存在する1-メチルチミンのメソ構造二量体では、電子付加ジヒドロピリミジン環部位の静電反発が支配因子となって一電子還元機構によるC5-C5'結合の開裂反応が優先的に進行するのに対し、ジヒドロピリミジン環が互いに離れた立体配座をとる他のC5-C5'結合ジヒドロチミン二量体では、逐次二電子還元機構による開裂反応が進行することを見いだしている。

結論では、本論文で得られた成果を要約している。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は電離放射線によるDNA塩基の還元損傷構造に関連したC5-C5'結合ジヒドロチミン二量体の生成ならびに修復の反応性と構造の関係、および反応機構について研究した結果をまとめたものであり、得られた成果は次のとおりである。

1. 放射線化学的手法を用いて発生させた水和電子および二酸化炭素ラジカルアニオンによるN-置換チミン誘導体およびチミンの一電子還元反応を詳細に調べ、5,6-ジヒドロチミン-5-イルラジカルを反応中間体とする立体異性なC5-C5'結合ジヒドロチミン二量体の生成機構を明らかにした。また、これら二量体を単離してX線結晶構造を解析し、結晶中におけるC5-C5'結合ジヒドロチミン二量体の2つのジヒドロピリミジン環は重なり合った立体配座が優位になることを示し、紫外線の作用によってDNA二重鎖中に生じるシス-シン-シクロブタン型ピリミジン二量体の構造と比較考察した。

2. ジヒドロチミン二量体のC5-C5'結合は、放射線化学的あるいは光化学的に発生させた酸化活性種による一電子酸化、あるいは光励起還元型フラビンや水和電子などの還元活性種による一電子還元を経て開裂し、チミン誘導体を再生することを実証した。また、レーザーフラッシュフォトリシスを併用して酸化・還元開裂の反応機構を明らかにし、溶液中におけるC5-C5'結合ジヒドロチミン二量体の立体配座が開裂反応性に及ぼす影響を論じた。

3. C5-C5'結合ジヒドロチミン二量体の紫外線吸収ならびに蛍光スペクトルに及ぼすpHおよび溶媒の影響を蛍光寿命測定を併用して詳細に調べ、溶液中の基底状態および電子励起状態におけるジヒドロピリミジン環の分子内相互作用と光増感還元開裂反応機構の関係を明らかにした。

以上、本論文は、チミン誘導体の還元損傷構造であるC5-C5'結合ジヒドロチミン二量体の生成と修復について、結晶および溶液中における構造特性と関連づけて反応機構を明らかにしたもので、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成12年3月21日、論文内容とそれに関連した試問を行った結果、合格と認めた。